· 医学循证 ·

靶向 B 细胞成熟抗原的嵌合抗原受体 –T 细胞疗法治疗中国复发 / 难治性多发性骨髓瘤患者疗效及安全性的 Meta 分析

詹立[1]，衡朝阳[2]，何俍钰[3]，赵捷[4]，陈杰[1]，邢晋山[5*]

1.646000 四川省泸州市，西南医科大学基础医学院
2.453003 河南省新乡市，新乡医学院第一临床学院
3.510632 广东省广州市，暨南大学基础医学与公共卫生学院
4.646000 四川省泸州市，西南医科大学附属中医医院影像科
5.646000 四川省泸州市，西南医科大学附属中医医院神经外科
* 通信作者：邢晋山，讲师；E-mail：xingjinshan2020@swmu.edu.cn

【摘要】　**背景**　靶向 B 细胞成熟抗原（BCMA）的嵌合抗原受体（CAR）–T 细胞在复发 / 难治性多发性骨髓瘤（RRMM）的临床研究中显示较好的临床疗效，但目前关于其对于中国 RRMM 患者的疗效与安全性的证据较少。**目的**　探讨抗 BCMA CAR–T 细胞治疗中国 RRMM 患者的安全性及有效性。**方法**　计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网数据库。筛选自建库至 2024 年 5 月已发表的关于抗 BCMA CAR–T 细胞治疗中国 RRMM 患者的研究，由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并对纳入研究进行偏倚风险评价。以疗效指标、安全性指标及预后指标等为主要结局指标，采用 Stata 16.0 软件进行 Meta 分析。**结果**　共纳入 18 项研究，包括 684 例患者。Meta 分析结果显示：抗 BCMA CAR–T 细胞治疗 RRMM 患者的总反应率为 86%（95%*CI*=76%~94%），严格的完全缓解率为 67%（95%*CI*=58%~75%），完全缓解率为 54%（95%*CI*=44%~65%），非常好的部分缓解率为 16%（95%*CI*=8%~24%），部分缓解率为 17%（95%*CI*=13%~22%）。细胞因子释放综合征（CRS）发生率为 76%（95%*CI*=56%~92%），3 级及以上 CRS 发生率为 16%（95%*CI*=8%~26%）。白细胞减少率为 91%（95%*CI*=74%~100%），3 级及以上白细胞减少率为 70%（95%*CI*=47%~90%）。中性粒细胞减少率为 82%（95%*CI*=54%~99%），3 级及以上中性粒细胞减少率为 74%（95%*CI*=52%~92%）。血小板减少率为 81%（95%*CI*=64%~95%），3 级及以上血小板减少率为 54%（95%*CI*=37%~70%）。贫血率为 78%（95%*CI*=44%~99%），3 级及以上贫血率为 55%（95%*CI*=38%~70%）。免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）率为 13%（95%*CI*=4%~24%），3 级及以上 ICANS 率为 0（95%*CI*=0~2%）。1 年内死亡率为 3%（95%*CI*=1%~7%），2 年及以上死亡率为 35%（95%*CI*=10%~66%）。1 年内复发或进展率为 35%（95%*CI*=19%~52%），2 年及以上复发或进展率为 35%（95%*CI*=18%~54%）。1 年内病情稳定率为 60%（95%*CI*=34%~83%）。1 年内无进展生存率为 52%（95%*CI*=44%~60%）。6 个月内总生存率为 90%（95%*CI*=76%~99%），1 年及以上总生存率为 74%（95%*CI*=66%~80%）。**结论**　抗 BCMA CAR–T 疗法对中国 RRMM 患者有效且安全，但是存在纳入研究样本量较少、质量不一等问题，需要进行更大规模的研究和更高质量的随机对照试验进行进一步验证。

【关键词】　复发 / 难治性多发性骨髓瘤；B 细胞成熟抗原；嵌合抗原受体 –T 细胞疗法；Meta 分析
【中图分类号】　R 733.3　【文献标识码】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007–9572.2024.0518

Efficacy and Safety of CAR–T Therapy Targeting the B–cell Maturation Antigen on Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Chinese People：a Meta–analysis

ZHAN Li[1]，*HENG Zhaoyang*[2]，*HE Liangyu*[3]，*ZHAO Jie*[4]，*CHEN Jie*[1]，*XING Jinshan*[5*]
1.School of Basic Medical Sciences，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China

基金项目：2024 年四川省卫生健康委员会科技项目
引用本文：詹立，衡朝阳，何俍钰，等 . 靶向 B 细胞成熟抗原的嵌合抗原受体 –T 细胞疗法治疗中国复发 / 难治性多发性骨髓瘤患者疗效及安全性的 Meta 分析［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007–9572.2024.0518.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
ZHAN L，HENG Z Y，HE L Y，et al. Efficacy and safety of CAR–T therapy targeting B–cell maturation antigen for the treatment of multiple myeloma in Chinese people：a meta–analysis［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］



2.First Clinical School, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China
3.School of Basic Medicine and Public Health, Jinan University, Guangzhou 510632, China
4.Department of Imaging, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China
5.Department of Neurosurgery, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China
*Corresponding author: XING Jinshan, Lecturer; E-mail: xingjinshan2020@swmu.edu.cn

【Abstract】 **Background** Chimeric antigen receptor (CAR) -T cell therapy targeting the B-cell maturation antigen (BCMA) has shown significant clinical efficacy on treating relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). However, evidence regarding its effectiveness and safety in Chinese population remains limited. **Objective** This study aims to evaluate the efficacy and safety of CAR-T therapy targeting the BCMA in Chinese patients with RRMM through a systematic review and meta-analysis. **Methods** Study on CAR-T therapy targeting the BCMA in Chinese RRMM patients published up to May 2024 were comprehensively searched in the PubMed, Web of Science, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, and VIP databases. Two reviewers independently screened the studies, extracted data, and assessed the risk of bias. Primary outcomes included the indicators associated with the efficacy, safety and prognosis. Meta-analysis was performed using Stata 16.0. **Results** Eighteen studies involving 684 patients were included. The pooled results demonstrated an objective response rate (ORR) of 86% (95%*CI*=76%-94%) in Chinese patients with RRMM treated with BCMA CAR-T therapy, stringent complete response (CR) rate of 67% (95%*CI*=58%-75%), CR rate of 54% (95%*CI*=44%-65%), very good partial response (VGPR) rate of 16% (95%*CI*=8%-24%), partial response rate of 17% (95%*CI*=13%-22%). Cytokine release syndrome (CRS) was observed in 76% of patients (95%*CI*=56%-92%), with grade ≥ 3 CRS reported in 16% (95%*CI*=8%-26%) of them. Leukopenia was reported in 91% of patients (95%*CI*=74%-100%), with grade ≥ 3 leukopenia occurring in 70% (95%*CI*=47%-90%) of them. Neutropenia was identified in 82% of patients (95%*CI*=54%-99%), with grade ≥ 3 neutropenia occurring in 74% (95%*CI*=52%-92%) of them. Thrombocytopenia occurred in 81% of patients (95%*CI*=64%-95%), with grade ≥ 3 thrombocytopenia occurring in 54% (95%*CI*=37%-70%) of them. Anemia was observed in 78% of patients (95%*CI*=44%-99%), with grade ≥ 3 anemia occurring in 55% (95%*CI*=38%-70%) of them. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) was reported in 13% of patients (95%*CI*=4%-24%), with no grade ≥ 3 ICANS cases observed (95%*CI*=0-2%). The 1-year mortality rate was 3% (95%*CI*=1%-7%), while the ≥ 2-year mortality rate was 35% (95%*CI*=10%-66%). The 1-year recurrence/progression rate was 35% (95%*CI*=19%-52%), and 35% (95%*CI*=18%-54%) at ≥ 2 years. The stable disease rate within 1 year was 60% (95%*CI*=34%-83%). The 1-year progression-free survival (PFS) rate was 52% (95%*CI*=0.44-0.60). Additionally, the 6-month overall survival (OS) rate was 90% (95%*CI*=76%-99%) and the ≥ 1-year OS rate was 74% (95%*CI*=66%-80%). **Conclusion** CAR-T therapy targeting the BCMA has demonstrated promising efficacy and safety in Chinese patients with RRMM. However, the current studies are limited by small sample sizes and variable quality. Larger-scale, high-quality randomized controlled trials are needed to further validate its clinical application value.

【Key words】 Relapsed/refractory multiple myeloma; B-cell maturation antigen; Chimeric antigen receptor-T cells therapy; Meta-analysis

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是一种 B 细胞恶性肿瘤，临床表现为高钙血症、贫血和骨病变等，具有克隆性浆细胞异常扩增的特征，约占我国血液系统恶性肿瘤的 10%，在血液系统恶性肿瘤中发病率位列第二[1]。复发 / 难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者的治疗，始终是困扰血液科医生的一个难题。尽管在过去几十年中免疫调节药物、蛋白酶体抑制剂和单克隆抗体等各种机制的治疗方法迅速发展，但几乎所有患者会复发，因此迫切需要新的疗法来应对这一挑战[2-5]。嵌合抗原受体（CAR）-T 细胞疗法结合特异性肿瘤抗原的识别能力和 T 细胞强大的抗肿瘤作用，在恶性肿瘤，特别是造血系统恶性肿瘤患者中显示出显著的疗效[6]。B 细胞成熟抗原（BCMA）为浆细胞存活所必需且在恶性骨髓瘤中通常高水平表达[7-8]。因此，其被认为是 RRMM 患者潜在的治疗靶点。抗 BCMA CAR-T 的优异疗效和安全性已被众多临床试验报道。即使那些经过多种治疗方式（蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂）后经历多次复发或对药物产生耐药性的患者也可以获得缓解[9]。但临床研究报道显示，CAR-T 治疗过程中的不良事件发生率较高，例如细胞因子释放综合征（CRS）和血细胞减少症[10]。因此，仍需更多的临床数据对抗 BCMA CAR-T 治疗的有效性及安全性进行进一步确证。此外，

目前尚缺乏 Meta 分析就其对中国 RRMM 患者的安全性及有效性提出系统的循证医学证据。为此本研究进行 Meta 分析，以更好地评估抗 BCMA CAR-T 疗法治疗中国 RRMM 患者的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型：单臂研究。

1.1.2 研究对象：符合国际骨髓瘤工作组（IMWG）制定的 RRMM 诊断标准的中国患者。所有患者在入组时 RRMM 细胞中有 BCMA 表达，且在抗 BCMA CAR-T 细胞治疗后观察超过 12 个月，除非因 RRMM 死亡。

1.1.3 干预措施：接受抗 BCMA CAR-T 细胞输注。

1.1.4 结局指标：疗效指标、安全性指标、预后指标等。

1.1.5 排除标准：（1）重复发表的研究；（2）无法获取或缺乏可用数据的文献；（3）非中、英文文献；（4）综述、病例报告、社论、动物研究、细胞研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Web of Science、PubMed、Embase、维普网、万方数据知识服务平台、中国知网数据库，收集抗 BCMA CAR-T 细胞输注治疗中国 RRMM 患者的研究。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索，并根据各数据库特点进行调整。其中部分检索词包括：难治性复发性多发性骨髓瘤、多发性骨髓瘤、B 细胞成熟抗原的嵌合抗原受体 T 细胞、B-Cell Maturation Antigen、Receptors、Chimeric Antigen、Multiple Myeloma 等。

1.3 文献筛选与资料提取

2 名研究者独立筛选标题和摘要，通过阅读全文检索所有可能相关的文章、提取资料并交叉核对，若出现分歧由第三方协助解决。资料提取内容主要包括纳入研究的基本信息、研究对象的基线特征、偏倚风险评价的关键要素、结局指标等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险并核对结果。采用 MINORS（非随机研究方法学指数）量表对单一偏倚风险进行评估，该量表包含 12 项条目，其中 8 项为非随机对照研究设计，另有 4 项适用于对照研究。每项条目评分为 0~2 分：若文中未提及则记 0 分；若提及但不完整则记 1 分；若充分报道则记 2 分。鉴于所有研究缺乏对照组，因此仅采纳 8 项 MINORS 条目进行评估，每项研究的最高得分为 16 分。利用漏斗图评估发表偏倚，并通过 Egger's 检验进一步验证[11]。

1.5 统计学方法

采用 Stata 16.0 软件进行单臂研究的 Meta 分析。异质性检验采用 I^2 统计量进行评估，若未检出异质性或异质性较低时（P>0.1 且 I^2<50%），选用固定效应模型，若异质性较高（P<0.1 或 I^2>50%），则寻找异质性较高的原因，在排除造成明显临床异质性的研究后，采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的检验水准为 α=0.05。对于明显的临床异质性，采用逐一剔除单个研究的方法进行敏感性分析，或只行描述性分析[12]。

2 结果

2.1 文献筛选及检索结果

检索数据库共获得相关文献 3 356 篇，经标题、摘要、全文检索等逐层筛选后，最终纳入 18 项研究[9，13-29]，包括 684 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

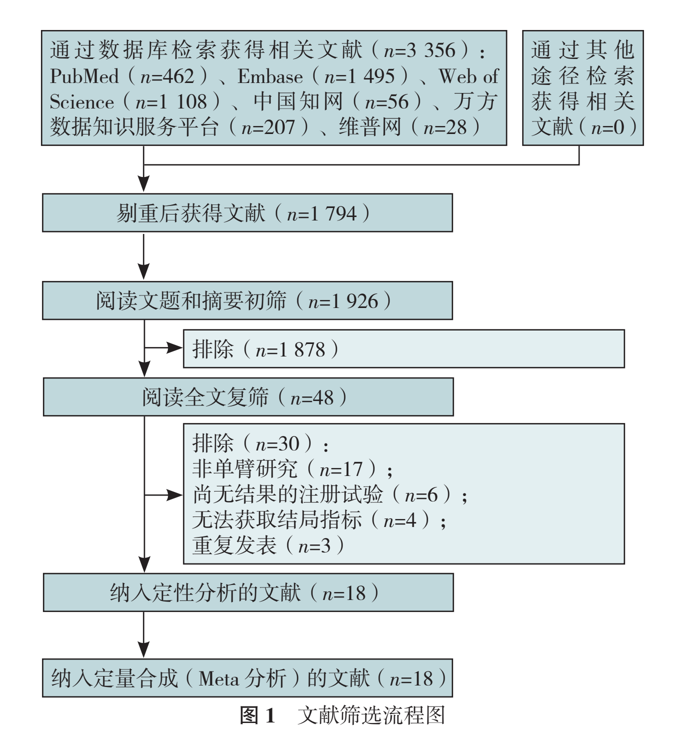


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 A flow chart of the literature screening

2.2 文献的基本特征及质量评价

18 项研究包括 684 例 RRMM 患者，患者的中位年龄为 56 岁，所有研究为没有设置对照组的单臂研究。纳入研究的样本量为 4~105 例。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 有效性分析

2.3.1 总反应率（ORR）：11 项研究[9，15-16，18-21，23，25，27-28]报告了 ORR，各研究间异质性较高（I^2=82.68%，P<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者的 ORR 为 86%（95%CI=76%~94%），见图 2。

2.3.2 严格的完全缓解率（sCR）：7 项研究[9，16，18-19，21-22，26]报告了 sCR，各研究间异质性较低（I^2=40.24%，P=0.12），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者的 sCR 为 67%

表 1　纳入研究的基本特征

Table 1　Basic characteristics of the included studies

第一作者	年份（年）	年龄（岁）	男性（%）	例数	中位 PFS	中位 OS	疗效指标	安全性指标	预后指标	MINORS 量表评分（分）
ZHANG[9]	2023	54（36，73）	60	10	11.2 个月	—	①②⑤⑥	⑨⑩⑪⑫⑬	⑮⑰⑲	13
ZHANG[13]	2023	60（16，84）	59	105	14.7 个月	39.8 个月	③④⑤	⑨	⑱⑲	12
LI[14]	2021	58.85	33.3	21	—	—	—	⑨⑩⑫⑬⑭	⑦⑧⑮	12
QUE[15]	2021	53（34，69）	63.9	36	12 个月	85.3 个月	①	⑨⑩⑪⑫⑬	⑦⑱⑲	12
WANG[16]	2023	54（50，72）	—	7	22.4 个月	—	①②③④	⑨⑩⑪⑬⑭	⑯⑲	12
WANG[17]	2022	57（53，69）	75	4	—	—	③⑤	⑨⑩⑫⑬	⑮⑯	13
YANG[18]	2022	60（39，70）	54.2	24	18.8 个月	—	①②③	⑨⑩⑪⑫⑬	⑮⑯⑰⑲	11
ZHOU[29]	2022	57.5（41，72）	66.2	68	—	—	—	⑨	⑮⑯	12
XU[19]	2019	—	—	17	—	—	①②④	⑨	⑦⑧⑮⑯	12
LI[20]	2021	55（34，65）	56.7	30	5.3 个月	14.2 个月	①③	⑨⑩⑪⑫⑬⑭	⑮⑰⑱⑲	12
DENG[21]	2021	58（42，77）	61.5	13	—	—	①②③④⑤⑥	⑨⑭	⑦⑧⑮	12
张筱媛[22]	2022	55（43，69）	57.1	21	7.9 个月	19.4 个月	②③④⑤	⑨	⑮⑯⑱⑲	13
WANG[23]	2022	59（16，75）	58.06	99	—	—	①③	⑨⑪⑫⑬	⑮	12
SHAO[24]	2021	61（41，75）	70.27	37	—	—	③④⑤	⑨⑫⑭	⑮	11
DU[25]	2022	57（37，75）	53.06	49	10 个月	29 个月	①③	⑨⑩⑪⑫⑬	⑦⑧⑯⑱⑲	13
WANG[26]	2021	55（27，70）	67.5	40	36.5 个月	—	②④⑤	⑨⑭	⑲	11
LIU[27]	2024	45	48.1	54	25.9 个月	47.2 个月	①③④⑤	⑨	⑦⑮⑲	12
ZHANG[28]	2021	—	—	61	21.5 个月	—	①③	⑨⑭	⑧⑮⑯	12

注：①=总反应率，②=严格的完全缓解率，③=完全缓解率，④=非常好的部分缓解率，⑤=部分缓解率，⑥=病情稳定，⑦=总生存率，⑧=无进展生存率，⑨=细胞因子释放综合征，⑩=白细胞减少，⑪=中性粒细胞减少，⑫=血小板减少，⑬=贫血，⑭=免疫效应细胞相关神经毒性综合征，⑮=死亡，⑯=复发或进展，⑰=中位缓解时间，⑱=中位总生存期，⑲=中位无进展生存期；—为无此数据

（95%*CI*=58%~75%）。

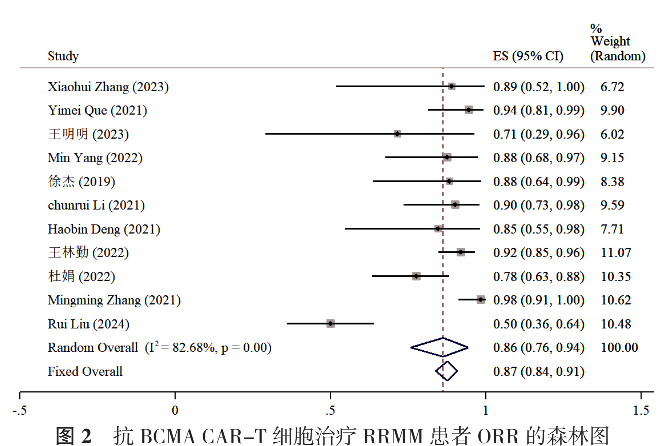


图 2　抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 ORR 的森林图

Figure 2　Forest plots of ORR rate in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

2.3.3　完全缓解率（CR）：13 项研究[13，16-18，20-28]报告了 CR，各研究间异质性较高（I^2=78.82%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者的 CR 为 54%（95%*CI*=44%~65%），见图 3。

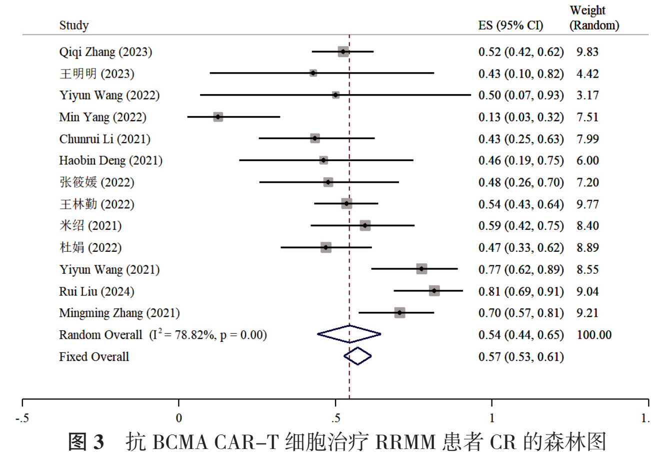


图 3　抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 CR 的森林图

Figure 3　Forest plots of CR rate in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

2.3.4　非常好的部分缓解率（VGPR）：8 项研究[13，16，19，21-22，24，26-27]报告了 VGPR，各研究间异质性较高（I^2=61.40%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者的 VGPR 为 16%（95%*CI*=8%~24%）。

2.3.5　部分缓解率（PR）：8 项研究[9，13，17，21-22，24，26-27]报告了 PR，各研究间异质性较低（I^2=35.86%，*P*=0.14），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，

抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者的 PR 为 17%（95%*CI*=13%~22%），见图 4。

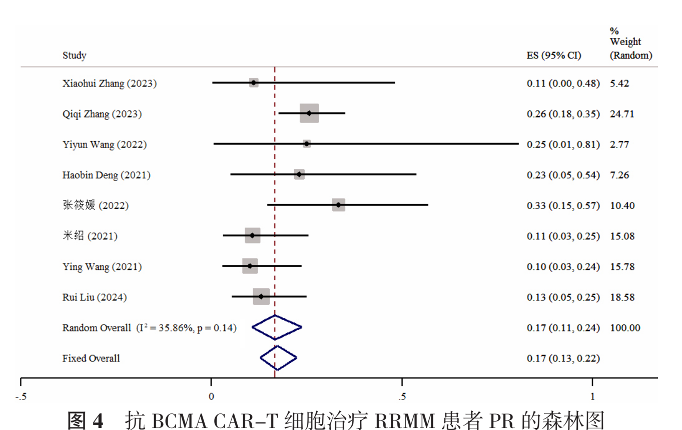


图 4 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 PR 的森林图
Figure 4 Forest plots of PR rates in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

2.3.6 敏感性分析：采用逐一剔除单项研究的方法，对 I^2>50% 的结果进行敏感性分析，结果显示排除 LIU 等[27]研究后，疗效结局指标 ORR 和 VGPR 出现了较大差异，其中 ORR 的异质性降低（I^2=49.19%，*P*=0.04），Meta 分析结果显示，ORR 为 92%（95%*CI*=88%~95%），见图 5。VGPR 的异质性也降低（I^2=29.23%，*P*=0.21），Meta 分析结果显示，VGFR 为 17%（95%*CI*=12%~22%），见图 6。在排除 LIU 等[27]、ZHANG 等[28]和 WANG 等[26]研究后，疗效结局指标 CR 出现较大差异，异质性降低（I^2=51.47%，*P*=0.03），Meta 分析结果显示，CR 为 46%（95%*CI*=38%~55%），见图 7。提示疗效指标结果需要谨慎解释。

2.4 安全性分析

2.4.1 细胞因子释放综合征（CRS）：17 项研究[9，13-28]报告了 CRS，各研究间异质性较高（I^2=96.04%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 CRS 为 76%（95%*CI*=56%~92%），见图 8。共 18 项研究[9，13-29]报告了 3 级及以上 CRS，各研究间异质性较高（I^2=88.62%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 3 级及以上 CRS 为 16%（95%*CI*=8%~26%）。

2.4.2 白细胞减少：8 项研究[9，14-18，20，25]报告了白细胞减少，各研究间异质性较高（I^2=83.90%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者白细胞减少率为 91%（95%*CI*=74%~100%）。共 9 项研究[9，14-18，20-21，25]报告了 3 级及以上白细胞减少，各研究间异质性较高（I^2=88.16%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 3 级

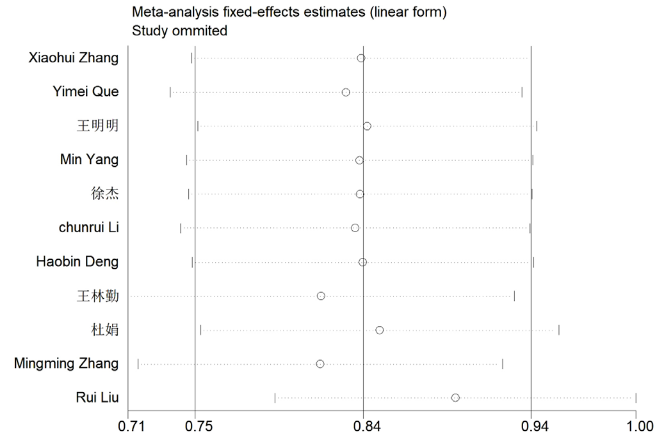


图 5 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 ORR 的敏感性分析
Figure 5 Sensitivity analysis of ORR in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

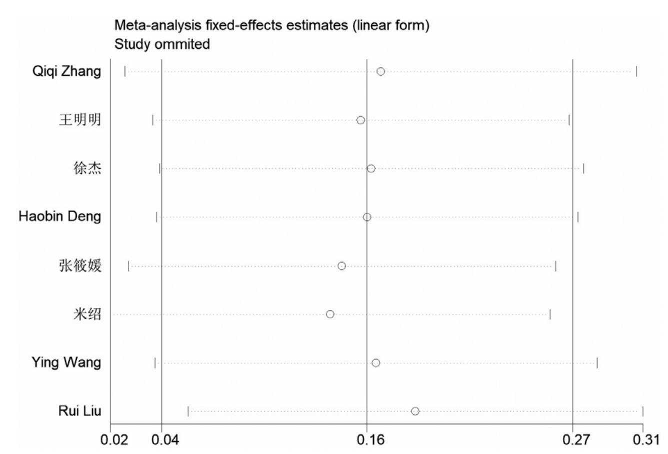


图 6 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 VGPR 的敏感性分析
Figure 6 Sensitivity analysis of VGPR in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

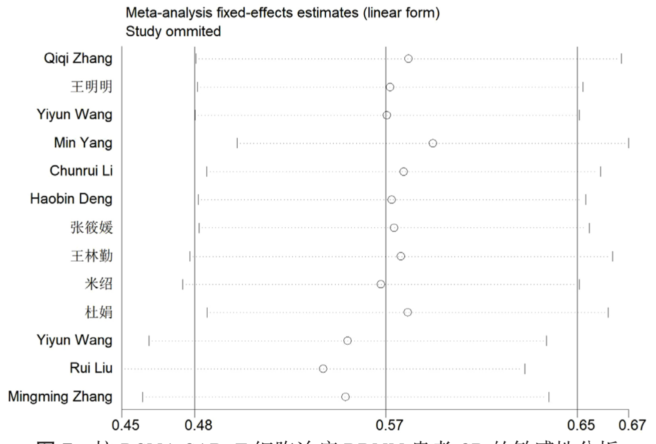


图 7 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 CR 的敏感性分析
Figure 7 Sensitivity analysis of CR in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

及以上白细胞减少率为 70%（95%*CI*=47%~90%）。

2.4.3 中性粒细胞减少：7 项研究[9，15-16，18，20，23，25]报告了中性粒细胞减少，各研究间异质性较高（I^2=94.90%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显

示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者中性粒细胞减少率为 82%（95%*CI*=54%~99%）。7 项研究[9，15-16，18，20，23，25]报告了 3 级及以上中性粒细胞减少，各研究间异质性较高（I^2=91.63%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 3 级及以上中性粒细胞减少率为 74%（95%*CI*=52%~92%）。

2.4.4 血小板减少：9 项研究[9，14-15，17-18，20，23-25]报告了血小板减少，各研究间异质性较高（I^2=89.37%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者血小板减少率为 81%（95%*CI*=64%~95%），见图 9。共 9 项研究[9，14-15，17-18，20，23-25]报告了 3 级及以上血小板减少，各研究间异质性较高（I^2=82.68%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 3 级及以上血小板减少率为 54%（95%*CI*=37%~70%）。

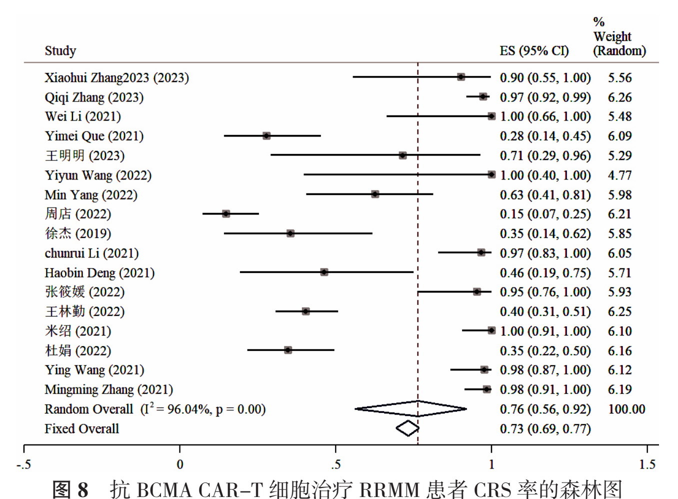


图 8 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 CRS 率的森林图

Figure 8 Forest plots of CRS rates in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

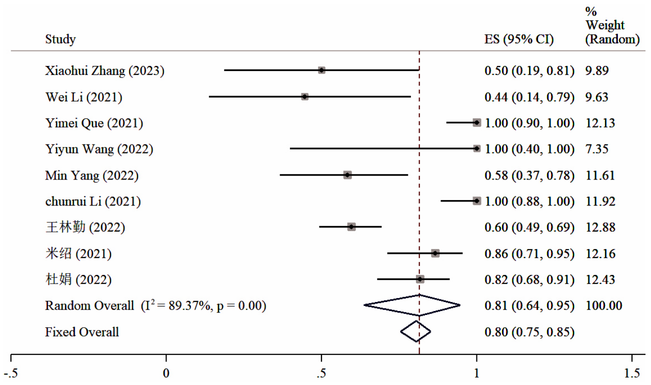


图 9 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者血小板减少率的森林图

Figure 9 Forest plots of thrombocytopenia rates in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

2.4.5 贫血：9 项研究[9，14-18，20，23，25]报告了贫血率，各研究间异质性较高（I^2=96.00%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者贫血率为 78%（95%*CI*=44%~99%），见图 10。共 10 项研究[9，14-18，20-21，23，25]报告了 3 级及以上贫血，各研究间异质性较高（I^2=82.07%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 3 级及以上贫血率为 55%（95%*CI*=38%~70%）。

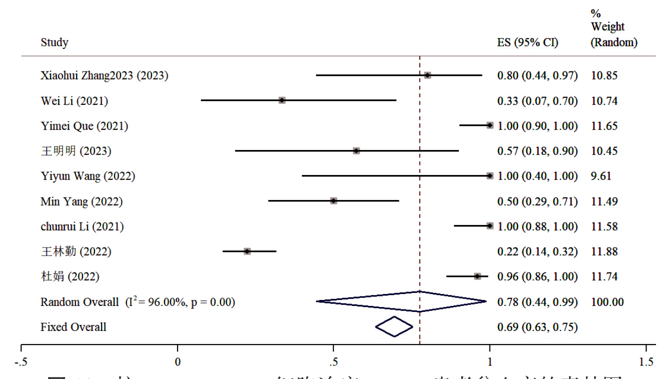


图 10 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者贫血率的森林图

Figure 10 Forest plots of anemia rates in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

2.4.6 免疫效应细胞相关神经毒性综合征（Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome，ICANS）：7 篇研究[16，19，20-21，24，26，28]报告了 ICANS，各研究间异质性较高（I^2=71.38%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 ICANS 为 13%（95%*CI*=4%~24%）。共 6 项研究[14，16，20-21，24，26]报告了 3 级及以上 ICANS，各研究间异质性较低（I^2=0，*P*=0.92），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 3 级及以上 ICANS 为 0（95%*CI*=0~2%）。对安全指标结果进行敏感性分析显示，纳入研究均未明显影响 Meta 分析结果，提示结果相对稳定。

2.5 预后

2.5.1 死亡：6 项研究[9，14，17，23，24，28]报告了 1 年内死亡率，各研究间异质性较低（I^2=0，*P*=0.60），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 1 年内死亡率为 3%（95%*CI*=1%~7%），见图 11。6 项研究[14，17-18，20，22，29]报告了 2 年及以上死亡率，各研究间异质性较高（I^2=91.03%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 2 年及以上死亡率为 35%（95%*CI*=10%~66%）。

2.5.2 复发或进展：4 项研究[9，16-17，19]报告了 1 年内复发或进展率，各研究间异质性较低（I^2=38.92%，*P*=0.18），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显

示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 1 年内复发或进展率为 35%（95%*CI*=19%~52%）。7 项研究[18，20，22-23，25，28-29]报告了 2 年及以上复发或进展率，各研究间异质性较高（I^2=91.71%，*P*<0.01），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 2 年及以上复发或进展率为 35%（95%*CI*=18%~54%）。

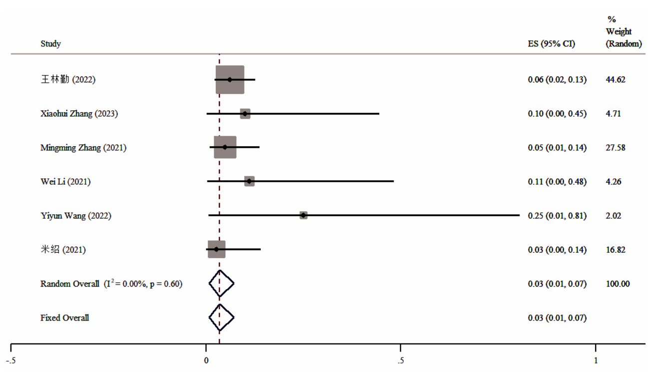


图 11 抗 BCMA CAR-T 治疗 RRMM 患者 1 年内死亡率的森林图
Figure 11 Forest plots of 1-year mortality in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

2.5.3 病情稳定：2 项研究[9，21]报告 1 年内病情稳定率，各研究间异质性较低（I^2=0），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者病情稳定率为 60%（95%*CI*=34%~83%）。

2.5.4 无进展生存率：5 项研究[14，19，21，25，28]报告了 1 年内无进展生存率，各研究间异质性较低（I^2=36.08%，*P*=0.18），采用随机效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 1 年内无进展生存率为 52%（95%*CI*=44%~60%）。

2.5.5 总生存率：2 篇研究[14，21]报告了 6 个月内总生存率，各研究间异质性较低（I^2=0，*P*>0.05），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 6 个月内总生存率为 90%（95%*CI*=76%~99%）。6 篇研究[14-15，19，21，25，27]报告了 1 年及以上总生存率，各研究间异质性较低（I^2=0，*P*=0.51），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 1 年及以上总生存率为 74%（95%*CI*=66%~80%），见图 12。

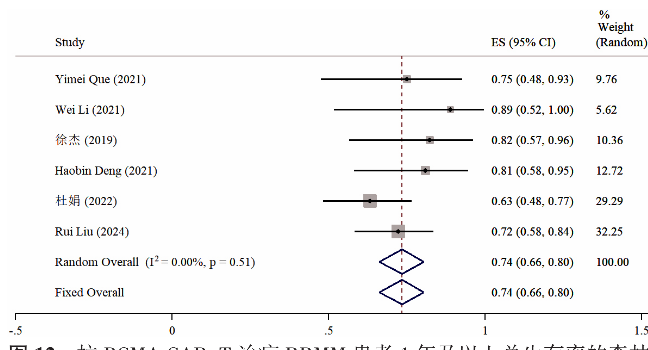


图 12 抗 BCMA CAR-T 治疗 RRMM 患者 1 年及以上总生存率的森林图
Figure 12 Forest plots of 1 year and above of OS rates in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

2.6 发表偏倚检验

绘制 ORR、CR、CRS 的漏斗图，结果显示，CRS 的漏斗图基本对称，没有发现显著的发表偏倚。对 ORR 和 CR 的结果进行 Egger's 检验，显示 P 值分别为 0.178 和 0.409，提示无明显发表偏倚，见图 13~15。

3 讨论

如今，癌症治疗已经从传统化疗转向基于特异性免疫的治疗策略。尽管近年来越来越多的新药出现，例如免疫调节药物、蛋白酶体抑制剂、单克隆抗体等，多发性骨髓瘤的疗效得到极大改善[30]，但仍存在复发和难治性问题，几乎所有的患者会复发，高风险细胞遗传特征或治疗难治性疾病的患者的生存结果较差[31-34]。KUMAR 等[35]的一项研究显示，患者的 6 年总生存率从 2001—2005 年的 31% 提高到 2006—2010 年的 56%。但是由于抗原逃逸、CAR-T 细胞的持久性差和复杂的肿瘤微环境、DNA 修复机制存在缺陷以及药物靶

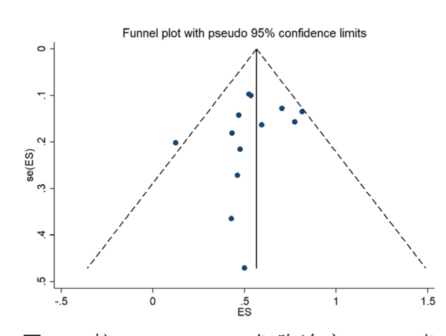


图 13 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 ORR 漏斗图
Figure 13 Funnel plots of ORR in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

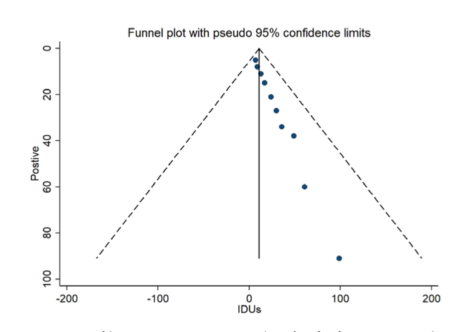


图 14 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 CR 漏斗图
Figure 14 Funnel plots of CR in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

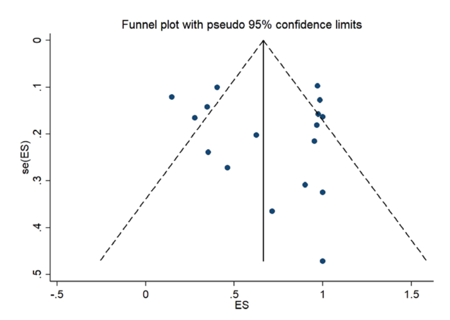


图 15 抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 CRS 漏斗图
Figure 15 Funnel plots of CRS in CAR-T therapy targeting the BCMA for RRMM patients

标表达的改变或者突变等原因[36]，仍有大部分患者可能对新药反应差或产生耐药，最后出现疾病进展、复发等问题。因此迫切需要开发治疗 RRMM 的新方法。

之前的一些研究已经证明了 CAR-T 疗法可提高 RRMM 患者的预期寿命。在一项涉及 16 例 RRMM 患者的抗 BCMA CAR-T 细胞疗法的研究中，无事件生存期中位数为 7.1 个月[37]。然而，抗 BCMA CAR-T 细胞疗法对于治疗中国 RRMM 患者的研究还在探索阶段，各个研究的方法和样本量大小皆有所不同，有必要进行系统分析。因此本研究采用 Meta 分析的方法系统评价抗 BCMA CAR-T 细胞疗法对于治疗中国 RRMM 患者的有效性和安全性。

本研究结果表明，抗 BCMA CAR-T 细胞疗法在 RRMM 患者中显示出良好的结果和可耐受的毒性，而且针对 BCMA 的 CAR-T 和包含抗 BCMA 的方案有助于提高疗效，并且显示抗 BCMA CAR-T 细胞疗法有非常好的缓解质量。美国国家癌症研究所的 BRUDNO 等[37]报道了针对 RRMM 的抗 BCMA CAR-T 疗法的首次人体临床实验，在高剂量组中，ORR 为 81.3%。另一项荟萃分析显示，RRMM 的抗 BCMA CAR-T 细胞疗法的 ORR 为 82%，本研究结果与之一致。值得注意的是，CAR-T 细胞疗法在 RRMM 中表现出比其他一些治疗方案更好的有效率。硼替佐米 / 地塞米松的 ORR 为 82.9%[38]，ixazomib/ 来那度胺 / 地塞米松的 ORR 为 78%[39]，卡非佐米 / 地塞米松的 ORR 为 77%[40]。常规治疗如果想要获得 CR，概率是很低的，即使是采用自体移植的方法，也只能获得 40% 的 CR[41]，因此这些结果显示出抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 的显著疗效。另一方面，BCMA 被称为 CD269 和 TNF 受体超家族 17（TNFRSF17），在多发性骨髓瘤细胞系中选择性表达，同时在其恶性 B 淋巴细胞增殖分化中发挥重要作用，因此成为理想的抗原靶点[42]。研究表明，BCMA 的表达仅限于成熟的 B 淋巴样室的特点，使其成为治疗 RRMM 患者的一个有前途的目标[43]。为了产生可以专门识别肿瘤表面抗原的 CAR-T 细胞，会用一种特定的肿瘤靶向受体对来自患者或健康捐赠者的 T 细胞进行基因改造，该受体被称为 CAR。CAR 的结构包含了一个单链可变片段（scFv），所以在没有 MHC 限制抗原呈递的情况下能对肿瘤表面抗原进行特定识别。与效应 T 细胞类似，CAR-T 细胞还可以以多种方式介导肿瘤杀伤，包括分泌含有穿孔素和颗粒酶的细胞毒性颗粒，产生干扰素（IFN）-γ 和肿瘤坏死因子（TNF）-α 等促炎细胞因子，以及激活 Fas/Fas 配体（Fas/FasL）通路。事实上，大量 BCMA 靶向 CAR-T 产品已应用于活跃的临床试验。多位输注抗 BCMA CAR-T 细胞的 RRMM 患者已获得客观缓解，预计很快将在临床治疗中得到运用。

本研究显示，中性粒细胞减少率、白细胞减少率、血小板减少率和贫血率分别为 82%（95%*CI*=54%~99%）、91%（95%*CI*=74%~100%）、81%（95%*CI*=64%~95%）和 78%（95%*CI*=44%~99%）。在喻敏等[44]研究中，血液学毒性中性粒细胞减少率为 75%，贫血率为 70%，血小板减少率为 65%，此外发热性中性粒细胞减少率为 20%。本研究结果与之一致。除了少数患者会存在发生在 CAR-T 输注的 4 周左右的迟发反应，大多数血细胞减少在 1 个月后能得到恢复。绝大多数患者通过相应的细胞因子，如中性粒细胞减少的患者应用 G-CSF，血小板减少的患者应用 TPO 等措施得以恢复[45]。

尽管如此，CAR-T 细胞疗法的应用可能会受到其不良反应的限制。CRS 是最常见的 CAR-T 相关毒性，是一种系统性炎症反应，由与 CAR-T 细胞增殖相关的免疫激活引起。其释放大量细胞因子，特别是白介素（IL）-6、IL-10 和 IFN-γ，这超过了自我调节稳态机制控制反应的能力[46]。这种临床情况可能从肌肉和关节疼痛、皮疹、头痛、发烧和疲劳等轻微症状到严重的症状，包括休克、凝血问题、液体泄漏和器官衰竭。在极少数情况下，在临床和实验室发现中，其可能类似于巨噬细胞激活综合征（MAS）[46-47]。在本研究的分析中，发现有很大一部分患者患有 CRS，占 76%。这些发现凸显了监测和管理 CRS 的重要性。

另一方面，ICANS 是一种与免疫细胞活动相关的神经精神疾病。其出现在 CAR-T 细胞输注后的后果性并发症。ICANS 表现出可变的临床表现，最初表现为毒性脑病、吞咽困难和运动功能受损。在某些情况下，可能会出现其他症状，如无力、脑水肿和癫痫发作[48]。本研究发现经过治疗后患有任何等级的 ICANS 患者较少，占 13%，体现该疗法相对安全。值得注意的是，很大一部分患有 ICANS 的患者以前遇到过 CRS 并从 CRS 中恢复，这可以被视为 ICANS 的早期指标。管理 ICANS 的主要目标是减轻炎症反应，一种方法是服用 IL-6 拮抗剂。西妥昔那抗是一种 IL-6 拮抗剂，可以阻碍 IL-6 连续通过血脑屏障[49]。

本研究结果表明，抗 BCMA CAR-T 细胞疗法在 RRMM 患者中显示出良好的预后效果，死亡率较低，其他的预后指标均展现出抗 BCMA CAR-T 细胞疗法较高的预后质量和长期的有效性与安全性。

本研究也存在一些局限性。第一，研究之间存在异质性。尽管进行了敏感性分析使 ORR、VGPR、CR 的异质性降低，但大多数敏感性分析展现出相对稳健的结果，且存在显著的异质性。异质性可能源于多种因素，包括疾病特征和患者属性。例如，这种荟萃分析的患者跨越广泛的年龄范围，包括具有特定疾病特征（如细胞遗传学）标准非常不同的患者。此外，研究展示了不同

的设计/方法和后续时间。也可以归因于研究参与者的基线特征、研究设计、药物合规性、每项研究中先前治疗的中位数线以及其他相关因素的差异。无论如何，敏感性分析表明了 Meta 分析结果的稳健性。第二，纳入的研究存在高偏倚风险和样本量较小的问题，包含的研究是单臂临床试验，这些试验因缺乏随机设计而可能存在选择偏倚和性能偏倚。第三，由于随访时间长短不同，因此未分析响应持续时间。第四，由于文章数量较少，纳入研究之间的疾病类型、分期和肿瘤负荷等因素不甚相同，因此无法进行定量分析。此外，由于先前不同治疗线后基线特征、性能状态或疾病状态的不同，也可能存在混淆偏倚的风险。

本研究为中国 RRMM 患者抗 BCMA CAR-T 细胞治疗的有效性和安全性提供了见解，相信随着研究深入，抗 BCMA CAR-T 细胞治疗中国 RRMM 患者的疗效将更加可靠，也将更好地防范和控制不良反应的发生。

作者贡献：詹立、邢晋山进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析；詹立、衡朝阳、何俍钰进行数据收集；何俍钰、赵捷、陈杰进行数据整理；詹立、赵捷进行统计学处理；詹立、衡朝阳进行结果的分析与解释；詹立撰写论文；詹立、何俍钰进行论文的修订；邢晋山对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WANG S F，XU L，FENG J N，et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China：a national population-based analysis［J］. Front Oncol，2019，9：1513. DOI：10.3389/fonc.2019.01513.

[2] PALUMBO A，ANDERSON K. Multiple myeloma［J］. N Engl J Med，2011，364（11）：1046-1060. DOI：10.1056/NEJMra1011442.

[3] RAJKUMAR S V. Treatment of multiple myeloma［J］. Nat Rev Clin Oncol，2011，8（8）：479-491. DOI：10.1038/nrclinonc.2011.63.

[4] GOLDSCHMIDT H，ASHCROFT J，SZABO Z，et al. Navigating the treatment landscape in multiple myeloma：which combinations to use and when?［J］. Ann Hematol，2019，98（1）：1-18. DOI：10.1007/s00277-018-3546-8.

[5] CHIM C S，KUMAR S K，ORLOWSKI R Z，et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma：novel agents，antibodies，immunotherapies and beyond［J］. Leukemia，2018，32（2）：252-262. DOI：10.1038/leu.2017.329.

[6] XU J，CHEN L J，YANG S S，et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma［J］. Proc Natl Acad Sci USA，2019，116（19）：9543-9551. DOI：10.1073/pnas.1819745116.

[7] O'CONNOR B P，RAMAN V S，ERICKSON L D，et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells［J］. J Exp Med，2004，199（1）：91-98. DOI：10.1084/jem.20031330.

[8] TAI Y T，ACHARYA C，AN G，et al. APRIL and BCMA promote human multiple myeloma growth and immunosuppression in the bone marrow microenvironment［J］. Blood，2016，127（25）：3225-3236. DOI：10.1182/blood-2016-01-691162.

[9] ZHANG X H，OUYANG C X，SUN G F，et al. Anti-BCMA CAR-T cell immunotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma［J］. Exp Ther Med，2023，26（4）：471. DOI：10.3892/etm.2023.12170.

[10] CURRAN K J，PEGRAM H J，BRENTJENS R J. Chimeric antigen receptors for T cell immunotherapy：current understanding and future directions［J］. J Gene Med，2012，14（6）：405-415. DOI：10.1002/jgm.2604.

[11] SLIM K，NINI E，FORESTIER D，et al. Methodological index for non-randomized studies（minors）：development and validation of a new instrument［J］. ANZ J Surg，2003，73（9）：712-716. DOI：10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x.

[12] 康德英，洪旗，刘关键，等. Meta 分析中发表性偏倚的识别与处理［J］. 中国循证医学杂志，2003，3（1）：45-49. DOI：10.3969/j.issn.1672-2531.2003.01.010.

[13] ZHANG Q Q，ZU C，JING R R，et al. Incidence，clinical characteristics and prognosis of tumor Lysis syndrome following B-cell maturation antigen-targeted chimeric antigen receptor-T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma［J］. Front Immunol，2023，14：1125357. DOI：10.3389/fimmu.2023.1125357.

[14] LI W，LIU M J，YUAN T，et al. Efficacy and follow-up of humanized anti-BCMA CAR-T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary-extraosseous，extramedullary-bone related，and without extramedullary disease［J］. Hematol Oncol，2022，40（2）：223-232. DOI：10.1002/hon.2958.

[15] QUE Y M，XU M L，XU Y J，et al. Anti-BCMA CAR-T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary disease：a single center analysis of two clinical trials［J］. Front Immunol，2021，12：755866. DOI：10.3389/fimmu.2021.755866.

[16] WANG Q M，WEI R H，GUO S F，et al. An alternative fully human anti-bcma car-t shows response for relapsed or refractory multiple myeloma with anti-bcma car-t exposures previously［J］. Cancer Gene Ther，2024，31（3）：420-426. DOI：10.1038/s41417-023-00712-0.

[17] WANG Y Y，ZU C，TENG X Y，et al. BCMA CAR-T therapy is safe and effective for refractory/relapsed multiple myeloma with central nervous system involvement［J］. J Immunother，2022，45（1）：25-34. DOI：10.1097/CJI.0000000000000391.

[18] YANG M，ZHANG W H，YU K，et al. A novel BCMA CAR-T-cell therapy with optimized human scFv for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma：results from phase I clinical trials［J］. Haematologica，2022，107（8）：1960-1965. DOI：10.3324/haematol.2022.280629.

[19] XU J，CHEN L J，YANG S S，et al. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/

refractory multiple myeloma [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116 (19): 9543-9551. DOI: 10.1073/pnas.1819745116.

[20] LI C R, CAO W Y, QUE Y M, et al. A phase I study of anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma and plasma cell leukemia [J]. Clin Transl Med, 2021, 11 (3): e346. DOI: 10.1002/ctm2.346.

[21] DENG H B, LIU M J, YUAN T, et al. Efficacy of humanized anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with and without extramedullary disease [J]. Front Immunol, 2021, 12: 720571. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720571.

[22] 张筱媛，丁寒怡，刚东旭，等. BCMA-CART 治疗复发难治性多发性骨髓瘤的毒性管理及疗效评估[J]. 中国实验血液学杂志，2022，30 (2): 466-475. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.02.024.

[23] WANG L Q, HONG R M, ZHOU L H, et al. Cytokine profiles are associated with prolonged hematologic toxicities after B-cell maturation antigen targeted chimeric antigen receptor-T-cell therapy [J]. Cytotherapy, 2023, 25 (2): 192-201. DOI: 10.1016/j.jcyt.2022.11.001.

[24] SHAO M, YU Q, TENG X Y, et al. CRS-related coagulopathy in BCMA targeted CAR-T therapy: a retrospective analysis in a phase I/II clinical trial [J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56 (7): 1642-1650. DOI: 10.1038/s41409-021-01226-9.

[25] DU J, WEI R H, JIANG S F, et al. CAR-T cell therapy targeting B cell maturation antigen is effective for relapsed/refractory multiple myeloma, including cases with poor performance status [J]. Am J Hematol, 2022, 97 (7): 933-941. DOI: 10.1002/ajh.26583.

[26] WANG Y, LI C, XIA J, et al. Humoral immune reconstitution after anti-BCMA CAR T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Blood Adv, 2021, 5 (23): 5290-5299. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004603.

[27] LIU R, YANG R, XU X Z, et al. Outcomes in patients with multiple myeloma receiving salvage treatment after BCMA-specific CAR-T therapy: a retrospective analysis of LEGEND-2 [J]. Br J Haematol, 2024, 204 (5): 1780-1789. DOI: 10.1111/bjh.19340.

[28] ZHANG M M, ZHOU L H, ZHAO H L, et al. Risk factors associated with durable progression-free survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with anti-BCMA CAR T-cell therapy [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27 (23): 6384-6392. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2031.

[29] ZHOU D, WANG Y, CHENG H, et al. Factors associated with infection events after chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory multiple myeloma [J]. J Infect Chemother, 2023, 29 (2): 179-185. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.10.012.

[30] BAZARBACHI A H, AL HAMED R, MALARD F, et al. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview [J]. Leukemia, 2019, 33 (10): 2343-2357. DOI: 10.1038/s41375-019-0561-2.

[31] KUMAR S. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma in transplant-eligible patients [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2011, 6 (2): 104-112. DOI: 10.1007/s11899-011-0083-0.

[32] KUMAR S K, LEE J H, LAHUERTA J J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study [J]. Leukemia, 2012, 26 (1): 149-157. DOI: 10.1038/leu.2011.196.

[33] SONNEVELD P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017 (1): 508-517. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.508.

[34] NIJHOF I S, VAN DE DONK N W C J, ZWEEGMAN S, et al. Current and new therapeutic strategies for relapsed and refractory multiple myeloma: an update [J]. Drugs, 2018, 78 (1): 19-37. DOI: 10.1007/s40265-017-0841-y.

[35] KUMAR S K, DISPENZIERI A, LACY M Q, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients[J]. Leukemia, 2014, 28(5): 1122-1128. DOI: 10.1038/leu.2013.313.

[36] ROBAK P, DROZDZ I, SZEMRAJ J, et al. Drug resistance in multiple myeloma [J]. Cancer Treat Rev, 2018, 70: 199-208. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.09.001.

[37] ZHAO W H, LIU J, WANG B Y, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 141. DOI: 10.1186/s13045-018-0681-6.

[38] PALUMBO A, CHANAN-KHAN A, WEISEL K, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (8): 754-766. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.

[39] MOREAU P, MASSZI T, GRZASKO N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2016, 374 (17): 1621-1634. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.

[40] BERDEJA J G, RIFKIN R M, LYONS R, et al. Once-weekly carfilzomib with dexamethasone demonstrated promising safety and efficacy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of age and prior bortezomib exposure [J]. Blood, 2016, 128 (22): 2129. DOI: 10.1182/blood.V128.22.2129.2129.

[41] DINGLI D, PACHECO J M, NOWAKOWSKI G S, et al. Relationship between depth of response and outcome in multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (31): 4933-4937. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.7879.

[42] 栾春燕，菅子莹，程韬，等. B 细胞成熟抗原（BCMA）靶向免疫治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志，2019，27 (5): 1701-1705. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.05.053.

[43] TAI Y T, ANDERSON K C. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma [J]. Immunotherapy, 2015, 7 (11): 1187-1199. DOI: 10.2217/imt.15.77.

[44] 喻敏，孔繁聪，周玉兰，等. BCMA CAR-T 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤患者的长期疗效和影响因素分析[J]. 中国肿瘤临床，2024，51 (7): 342-347. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240398.

[45] BRUDNO J N, MARIC I, HARTMAN S D, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma [J] . J Clin Oncol, 2018, 36 (22) : 2267-2280. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8084.

[46] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A., GÖDEL P, SUBKLEWE M, et al. Cytokine release syndrome [J] . J. Immunother Cancer, 2018, 6: 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.

[47] KENNEDY V E, WONG C, HUANG C Y, et al. Macrophage activation syndrome-like (MAS-L) manifestations following BCMA-directed CAR T cells in multiple myeloma [J] . Blood Adv, 2021, 5 (23) : 5344-5348. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005020.

[48] MORRIS E C, NEELAPU S S, GIAVRIDIS T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy [J] . Nat Rev Immunol, 2022, 22 (2) : 85-96. DOI: 10.1038/s41577-021-00547-6.

[49] GUST J, HAY K A, HANAFI L A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells [J] . Cancer Discov, 2017, 7 (12) : 1404-1419. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0698.

（收稿日期：2024-09-29；修回日期：2024-12-19）

（本文编辑：贾萌萌）